

Cardiac remodeling and angiotensin II after an experimental myocardial infarction

Citation for published version (APA):

van Krimpen, C. (1991). *Cardiac remodeling and angiotensin II after an experimental myocardial infarction*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Rijksuniversiteit Limburg.
<https://doi.org/10.26481/dis.19910620ck>

Document status and date:

Published: 01/01/1991

DOI:

[10.26481/dis.19910620ck](https://doi.org/10.26481/dis.19910620ck)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

SUMMARY

In the last two decennia, ischemic heart disease has become the prime cause of death in the civilized world. The term "ischemic heart disease" refers to clinical manifestations of coronary atherosclerosis. The ensuing myocardial hypoperfusion may present as angina pectoris, acute myocardial infarction, congestive heart failure due to ventricular dysfunction or sudden death.

An acute and large myocardial infarction is followed by structural alterations not only in the infarcted, but also in the non-infarcted part of the heart. These structural alterations are referred to as "cardiac remodeling" and include ventricular dilatation, cardiomyocyte hypertrophy, biochemical alterations of cardiac myosins and structural alterations of the myocardial interstitium. Although this initial response of the heart to a myocardial infarction should be regarded as a physiologic response to maintain cardiac function, it can be followed by de-adaptation, which becomes manifest in the development of congestive heart failure. In patients with this syndrome the exercise capacity is low and the mortality is high.

Large scale clinical and experimental animal studies have shown that after a myocardial infarction inhibition of the renin-angiotensin system with angiotensin I converting enzyme inhibitors such as enalapril and captopril improves exercise capacity and reduces mortality. However, the effects of these drugs on the structural changes in the non-infarcted part of the myocardium after a myocardial infarction in this process of cardiac remodeling are not yet known in detail.

Although angiotensin II, which is elaborated by an activated renin-angiotensin system, seems to play an important role in cardiac remodeling after an acute

myocardial infarction, the exact mechanism has not been elucidated. Furthermore, the effects of treatment with angiotensin I converting enzyme inhibitors on these structural alterations have not been extensively documented. Although this type of treatment appears to be beneficial, it is possible that early treatment interferes with the physiological remodeling response. If that would be the case, treatment would not have to be started **early** but **delayed** after an acute myocardial infarction, to prevent possible adverse side effects. Conceivably, the timing of therapy could be important.

The possibilities for systematic studies of the effects of **early** and **delayed** converting enzyme inhibitor treatment on the structure of the human myocardium after an acute myocardial infarction, however, are limited. Therefore we studied these effects in the rat model.

Initially we studied the effects in time of ligation of the left coronary artery on the structure of the non-infarcted part of the myocardium of the rat heart. We furthermore determined the effects of **early** and **delayed** treatment with the angiotensin I converting enzyme inhibitor captopril on the structural alterations of the non-infarcted part of the myocardium after an infarction. To elaborate further on the mechanism of the effects we observed, we subsequently studied the **early** effects of administration of a non-peptide, specific angiotensin II-1 receptor blocking agent (DuP 753).

In our experiments we focussed on **ventricular dilatation, cardiomyocyte hypertrophy, myocardial DNA synthesis** and **myocardial interstitial collagen content**.

In our initial experiments the development of the remodeling response without pharmacological intervention was studied. We found **dilatation** of the left ventricle, during a period from 1 to 5 weeks after induction of the infarction (chapter 3) During this period, we also observed transient signs of **cardiomyocyte hypertrophy**. Hypertrophy of cardiomyocytes in the right ventricle was sustained up to the 3rd week after infarct induction. In the left ventricle cardiomyocyte volume was transiently increased in the first two weeks after MI. The transient nature of the increased cardiomyocyte volume in the left ventricle might be the result of inter- and intracellular edema which is a transient phenomenon and only apparent early after MI. This aspect was not addressed directly in our experiments. These data suggest that hypertrophic stimuli for cardiomyocytes in the young adult Wistar rat in our experiments, are rather limited. Our experiments also showed that **fibroblast proliferation** and an **increase in interstitial myocardial collagen synthesis** occur as early as 4-7 days after induction of the infarction. We cannot exclude that in the proliferative reaction in the interstitium endothelial cells participate but the reduction in myocardial capillary density subsequent to an acute infarction argues against this possibility.

Studying the effects of treatment with the angiotensin I converting enzyme inhibitor **captopril** and treatment with the **angiotensin II-1 receptor blocker DuP 753** on the process of cardiac remodeling in response to a myocardial infarction, offers a possibility to answer the question whether or not and if so,

how angiotensin II is involved in this myocardial response. A limitation of this approach, however, is that it is indirect and therefore such studies can not discriminate between direct effects of the renin-angiotensin system or, alternatively, indirect effects due to increased activity of the sympathetic nervous system.

Cardiomyocyte hypertrophy and angiotensin II

Early converting enzyme inhibition with captopril reduced the left ventricular cardiomyocyte volume to sham levels, while treatment with the arteriolar vasodilator hydralazine did not affect this parameter (chapter 4). Therefore it is unlikely that the observed reduction in cardiomyocyte volume is mediated by blood pressure and/or afterload reduction, since both drugs reduced the blood pressure to the same extent. We also found that blocking the AII-1 receptor with DuP 753 decreases the left ventricular cardiomyocyte volume to some extent (chapter 6). In this situation a possible role for the AII-2 receptor system as one of the mediators in cardiac remodeling after a myocardial infarction cannot be excluded. Alternatively, the effect of angiotensin II may depend upon interaction with a receptor to which the AII-1 receptor blocking agent (DuP 753) does not have access. In this regard, an angiotensin II binding site on nuclear chromatin seems to be relevant. It is also possible that the captopril effect is not mediated by angiotensin II. Since the converting enzyme also inhibits the breakdown of bradykinin, a possible mediating role for this agent in cardiomyocyte hypertrophy can not be excluded.

Delayed treatment with both captopril and hydralazine reduced cardiomyocyte volume to the same extent (chapter 4). This finding indicates that increased afterload is the main cause of late cardiomyocyte hypertrophy.

Myocardial fibroblast proliferation and angiotensin II

Our findings (chapter 5) indicate that fibroblast proliferation depends on angiotensin II, since **early** captopril treatment reduced DNA synthesis, while this parameter was not affected by lowering the blood pressure with hydralazine. This finding fits with the possibility that myocardial interstitial fibroblasts bear angiotensin II receptors. A direct angiotensin II effect is also supported by our data on blocking of the angiotensin II-1 receptor with DuP 753, in that this agent (partially) reduces interstitial DNA synthesis. The fact that the reduction is only partial leaves a potential role for the angiotensin II-2 receptor in myocardial fibroblast proliferation after an infarction. The existence of the angiotensin II receptors in myocardial interstitial fibroblasts as well as their precise function in these cells remain a topic for further studies.

Myocardial interstitial collagen synthesis and angiotensin II

Our experiments (chapters 5 and 6) show that **early** treatment with captopril, DuP 753 and hydralazine reduces the collagen content of the non-infarcted part of the left ventricular myocardium to the same extent, while **delayed** treatment with captopril or hydralazine does not influence the interstitial collagen content at all. These findings indicate that the early increase in the myocardial collagen content after a myocardial infarction is the result of several different stimuli. These might include activation of the renin-angiotensin system, increased wall tension, increased bradykinin levels and an activated sympathetic nervous system.

Our data on the effects of late treatment with captopril, DuP 753 or hydralazine, indicate that once collagen deposition has taken place, the myocardial collagen

content can no longer be reduced by converting enzyme inhibition, AII-1 receptor blockade or afterload reduction.

From this thesis it can be concluded that almost immediately after an acute MI, the sympathetic nervous system activation in conjunction with renin-angiotensin system activation leads to early structural alterations of the myocardium after an infarction. Since these structural alterations constitute a physiological response to an acute myocardial infarction, rational development of pharmacotherapeutic regimens for the treatment of myocardial infarct patients, should take the effects on myocardial remodeling into account.

SAMENVATTING

Ischaemische hartziekten vormen sinds enkele decennia de belangrijkste doodsoorzaak in de Westerse wereld. Deze hartziekten zijn voor een groot deel het gevolg van atherosclerotische veranderingen van de kransslagaders van het hart. Verminderde myocardiale doorbloeding is het gevolg. Deze kan zich uiten in angina pectoris, acuut myocardinfarct, hartfalen of acute dood.

Na een groot myocardinfarct in de linker hartkamer ontstaan structurele veranderingen van het geinfarceerde maar ook het niet-geinfarceerde myocard. Deze veranderingen worden in de angelsaksische wetenschappelijke literatuur ook wel "cardiac remodeling" genoemd. Na een myocardinfarct dilateert de linker hartkamer, ontstaat cardiomyocyt hypertrofie, treden biochemische veranderingen op in de myosines van de hartspiercellen en verandert de structuur van het myocardiale interstitium. Deze in beginsel fysiologische reactie van het myocard op een infarct is gericht op het handhaven van de cardiale functie, doch kan worden gevolgd door de-adaptatie. Dit uit zich in hartfalen, een klinisch goed omschreven syndroom met als belangrijkste kenmerken lage inspanningstolerantie en hoge mortaliteit. Zowel klinische als experimentele studies hebben aangetoond dat remming van het renine-angiotensine systeem met behulp van angiotensine I convertering enzyme remmers (captopril en enalapril) na een myocardinfarct de inspanningstolerantie verhoogt en de mortaliteit verlaagt.

De effecten van deze farmaca op de structurele veranderingen in het niet-geinfarceerde deel van het myocard na een infarct zijn echter niet tot in details bekend. Angiotensine II, dat vrijkomt bij activatie van het renine-angiotensine systeem, speelt een belangrijke rol bij structurele veranderingen van het niet-geinfarceerde myocard na een infarct. Het mechanisme waarlangs dit wordt geëffectueerd is echter nog niet geheel opgehelderd. Hoewel behandeling met angiotensine I convertie enzym remmers na een infarct gunstige effecten lijkt te hebben, is de mogelijkheid niet uitgesloten dat deze farmaca in de vroege- of herstel fase van een myocardinfarct interfereren met de fysiologische reactie die weerspiegeld wordt in structuur veranderingen. Om ongewenste bijwerkingen te voorkomen lijkt bepalen van het juiste startpunt van behandeling belangrijk. Dit kan inhouden dat behandeling met deze farmaca niet in de **vroege fase** na een infarct mag plaatsvinden doch dient **uitgesteld** te worden tot na de herstelfase.

De mogelijkheden voor systematisch onderzoek naar de effecten van **vroege** en **uitgestelde** behandeling van angiotensine I convertie enzym remmers na een myocardinfarct bij de mens, zijn beperkt. Daarom bestudeerden wij deze effecten in een proefdier model bij de rat. Wij bestudeerden de ontwikkeling van de structurele veranderingen van het niet geinfarceerde myocard na ligatie van de linker coronair arterie. Tevens werd onderzoek gedaan naar de effecten van **vroege** en **uitgestelde** behandeling met de angiotensine I convertie enzym remmer captopril op deze structuur veranderingen. Om meer inzicht te krijgen in de mechanismen die ten grondslag liggen aan deze effecten werd de invloed bestudeerd van het blokkeren van de angiotensine II-1 receptor met een specifieke blokker (DuP 753).

Als parameter voor structuur veranderingen bepaalden wij de **binnen omtrek van de hartkamer, cardiomyocyt grootte, myocardiale DNA synthese en interstitieel collageen gehalte.**

In ons eerste experiment bestudeerden wij de ontwikkeling van de structuur veranderingen na een myocardinfarct, zonder farmacologische interventie. Wij vonden **dilatatie** van de linker hartkamer gedurende de periode van 1 tot 5 weken na inductie van het myocard infarct (hoofdstuk 3). In deze periode was er ook sprake van voorbijgaande **cardiomyocyt hypertrofie**. Deze was in de rechter hartkamer aantoonbaar tot de derde week en in de linker hartkamer tot de tweede week na inductie van het infarct. De voorbijgaande toename van het volume van cardiomyocyten in de linker hartkamer is mogelijk het gevolg van het optreden van intracellulair oedeem vroeg na een myocardinfarct.

Dit aspect hebben wij in onze studies niet verder onderzocht. Onze gegevens suggereren dat slechts in beperkte mate sprake is van stimuli die cardiomyocyt hypertrofie bij de jong volwassen Wistar ratten, die wij voor onze experimenten gebruikten, induceert. Verder toonden wij aan dat er sprake is van **fibroblast proliferatie** en een **stijging van de collageen inhoud** van het myocardiale interstitium in het niet-geinfarceerde deel van het myocard, 4-7 dagen na de inductie van een infarct. Het is niet uitgesloten dat ook endotheelcellen prolifereren in het myocardiale interstitium. De reductie in capillaire dichtheid, die gevonden is bij myocard hypertrofie, maakt dit echter minder aannemelijk.

Het bestuderen van de effecten van behandeling met de angiotensine I convertend enzyme remmer **captopril** en de **angiotensine II-1 receptor blokker DuP 753** maakt het mogelijk een antwoord te geven op de vraag of en zo ja, hoe,

angiotensine II betrokken is bij de reactie van het myocard op een infarct. In ons onderzoek konden wij echter geen verschil maken tussen effecten van het renine angiotensine systeem en die van sympathicus activatie, daar deze twee systemen nauw met elkaar verweven zijn.

Cardiomyocyt hypertrofie en angiotensine II

Vroege behandeling met de convertie enzyme remmer captopril reduceerde het volume van cardiomyocyten in de linker hartkamer tot het niveau van niet-geinfarceerde controle dieren.

Behandeling met de arteriële vasodilatator hydralazine had geen effect op het cardiomyocyt volume (hoofdstuk 4). Het is daarom onwaarschijnlijk dat de reductie van het cardiomyocyt volume tijdens captopril behandeling veroorzaakt is door afterload vermindering, temeer daar beide farmaca een vergelijkbaar effect hebben op de bloeddruk. Tevens bleek dat toediening van de angiotensine II-1 receptor blokker DuP 753 leidt tot een gedeeltelijke normalisering van het volume van linker hartkamer cardiomyocyten (hoofdstuk 6). Daarom kan niet uitgesloten worden dat de angiotensine II-2 receptor een mediërende rol speelt bij het proces van structuur veranderingen na een myocardinfarct. Een andere mogelijkheid is dat het effect van angiotensine II wordt gemedieerd door een angiotensine II receptor, waarvoor de angiotensine II-1 receptorblokker DuP 753 geen affiniteit heeft. Tenslotte is het niet uitgesloten dat het effect van captopril niet samenhangt met angiotensine II. Omdat het convertie enzyme tevens de afbraak van bradykinine remt, is het denkbaar dat bradykinine bij het ontstaan van cardiomyocyt hypertrofie een rol speelt.

Uitgestelde behandeling met captopril en hydralazine resulteerde in een vergelijkbare reductie van het cardiomyocyt volume (hoofdstuk 4). Dit impliceert dat een stijgende afterload mogelijk een belangrijke oorzaak is van cardiomyocyt hypertrofie na de herstelfase van een infarct.

Myocardiale fibroblast proliferatie en angiotensine II

Onze gegevens (hoofdstuk 5) suggereren dat myocardiale fibroblast proliferatie in het niet-geinfarceerde myocard na een infarct, afhankelijk is van angiotensine II.

Vroege behandeling met captopril reduceerde de DNA synthese, terwijl bloeddruk verlaging met hydralazine geen effect had. Deze waarneming suggereert tevens dat myocardiale fibroblasten voorzien zijn van angiotensine II receptoren. Een mitogeen effect van angiotensine II op fibroblasten wordt eveneens gesuggereerd door de effecten van de angiotensine II-1 receptor blokker DuP 753 op interstitiele DNA synthese na een infarct. Behandeling met Dup 753 na een infarct vermindert de interstitiele DNA synthese, doch niet tot het normale niveau. Dit laatste zou kunnen betekenen dat ook de angiotensine II-2 receptor bindingsplaats bij fibroblast proliferatie na een infarct een mediërende rol speelt. Of angiotensine II receptoren bij myocardiale fibroblasten voorkomen en zo ja wat hun functionele betekenis is, is echter nog niet opgehelderd.

Myocardiale interstitiele collageen synthese en angiotensine II

Onze experimenten (hoofdstukken 5 en 6) tonen aan dat door **vroege** behandeling met captopril, DuP 753 en hydralazine de collageen inhoud van het niet-geinfarceerde myocard van de linker hartkamer na een infarct wordt verminderd.

Uitgestelde behandeling met captopril en hydralazine had geen effect op de collageen inhoud. Onze gegevens suggereren dat de toename van het myocardiale collageen gehalte vroeg na een myocardinfarct het gevolg is van diverse stimuli, waaronder activatie van het renine angiotensine systeem, toename van de ventriculaire wandspanning door verhoging van de afterload, verhoogde bradykinine (plasma/weefsel) spiegels en sympathicus activatie. Het effect van **uitgestelde** behandeling met captopril en hydralazine suggereert dat een eenmaal toegenomen myocardiale collageen inhoud niet meer te reduceren is door conversie van enzymen tot remming of afterload reductie.

Op basis van de resultaten van de experimenten, beschreven in dit proefschrift, kan worden geconcludeerd dat activatie van het renine angiotensine systeem en het sympathische zenuwstelsel na een acuut myocardinfarct van de linker hartkamer bij de rat, leidt tot structurele veranderingen in het niet-geinfarceerde

myocard. Hoewel deze veranderingen zich deels voltrekken aan cardiomyocyten lijken de veranderingen van het myocardiale interstitium eveneens van grote betekenis, omdat zij de fysiologische reactie van het hart op een infarct weerspiegelen, die zou moeten leiden tot functie verbetering. De ontwikkeling van rationele farmacotherapeutische behandeling van myocardinfarct patiënten dient (mede) gebaseerd te zijn op deze waarnemingen.